

【研究紹介】

3つの臨床研究 ＝インスリン自己免疫症候群，1型糖尿病，若年2型糖尿病＝

Three Clinical Projects －Insulin Autoimmune Syndrome, Type 1 Diabetes, Early-Onset Type 2 Diabetes－

東京女子医科大学糖尿病センター
内 湯 安 子

どうして糖尿病分野に進んだか

どうして糖尿病を専攻することになったか，そこから始めたいと思う。

金沢大学医学部在学中の夏および冬休みはほとんど生理学教室，生化学教室，微生物学教室，小児科学教室，第三内科教室（当時服部教授）にお邪魔して実験らしきものやいまでいう卒業臨床研修らしきものをさせていただいた。いまでも楽しい思い出となっている。卒業後は，佐藤 保先生（金沢大学付属病院元教授）のご指導のもと成長ホルモンの研究を開始したが，もっと疾患の病態を知りたいと（基礎医学への興味を断つことができず），当時の富山医科薬科大学岡本宏生化学教室の門を叩いた。DNAやRNAの抽出に現代のようなキットもない時代である。手作りの分子生物学的手法を通して膵臓β細胞におけるプロインスリン生成の機序ならびにストレプトゾトシンおよびアロキサン糖尿病の発症機序の分子生物学的解明に明け暮れ，岡本宏教授（現東北大学監事），山本博助手（現金沢大学医学部循環医科学専攻血管分子生物学教授）の御指導で「実験科学とは何か」を考え，実験科学と臨床との距離感を学ぶことができた。

自己免疫機序からの1型糖尿病研究のために，1983年12月米国NIH（国立衛生研究所）に席を移した。ここで自己抗体ネットワーク，1型糖尿病の発症ターゲットとなりうる自己抗原の抽出と抗原特性の解明¹⁾を行なうことができた。

私の卒業後は1型糖尿病のまわりをぐるぐる回ってきたようなものである。

インスリン自己免疫症候群との出会い

分子生物学と免疫学からの糖尿病世界から，今一度1型糖尿病の臨床にもどってみたいと思い，1987年4月東京女子医科大学糖尿病センターに奉職し，そこで，当時の所長である初代糖尿病センター所長平田幸正名誉教授が1970年世界に先駆けて発見されたインスリン自己免疫症候群（IAS）という疾患に出会った。

インスリン自己免疫症候群は，意識障害をおこすほどの空腹時低血糖ないし食前低血糖症をおこし，インスリン注射歴がないにもかかわらず血中に大量のインスリン抗体が発見される疾患である。この抗体は通常の1000倍もの大量のインスリンと結合して血中に存在する。日本では自発性低血糖症の第3位に位置するのだが，海外ではこの疾患が稀であったため，これまで国際的に認められなかった。HLAの血清学的型分類からDNAタイピングへの移行期にあったので1990年，1970年の第1例以後のIAS症例を報告した全国の医師に向けてかたっぱしから調査依頼してDNAを集めた。その結果，思いがけなくHLADRB1*0406との強い相関（Odds ratio 72.1）が発見されたのである²⁾。実験している当人はあまりの強い相関にビビったが，倉庫から古いカルテを探し出して協力してくれた日本の多くの医師の姿勢に感動した。

その後，プロピルチオウラシル（PTU）服用中パセドー病患者にはIAS患者がいないこと，メチマゾール服用している患者がHLADRB1*0406を保持すると全員IASを発症していることが

わかり，さらに*0403，*0307を保持する症例も見つかったことからDRB1鎖のクリティカルなアミノ酸残基を同定できた（図1，2）。一連の仕事と日本や東アジアに本疾患が多く欧米で稀である（図3）ことは，東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学徳永勝士教授との共同研究による³⁾。

インスリン自己免疫症候群のインスリン自己抗体にはモノクローナルとポリクローナルの2種類がある。ポリクローナル抗体産生については上記のことが証明され，海外の教科書にも掲載されるようになり，平田病と命名した。モノクローナル抗体もHLAとの関係は強いものがあり，既に報告した⁴⁾。モノクローナル抗体をもつIAS症例は逆に海外で多く発見され，現地に赴いて検体をいただいた。

自分のインスリンに対して自己抗体を産生する機構は，IAS症例の多くがSH基をもつメチマゾールなどの還元作用薬物の服用歴がある⁵⁾ことから，ヒトインスリンが還元されてcryptic selfが露出することが考えられている。

もっとも多かったのはメチマゾールだったのが，2003年からα-リボ酸によるIAS症例がめだってきた⁶⁾。α-リボ酸はアンチ

HLA	IAS (n= 50)	Controls (n= 106)	Odds ratio	P
DR4	48 (96%)	40 (38%)	39.6	<10 ⁻⁴
DR9	12 (24%)	29 (27%)	0.8	>0.65
DR9*	2 (4%)			
DRB1*0406	42 (84%)	9 (8%)	56.6	<10 ⁻⁴
DRB1*0403	5 (10%)	7 (7%)	1.6	>0.4
DRB1*0407	1 (2%)	2 (2%)	1.1	>0.96

Ucigata Y et al. Diabetes 44:1227, 1995

図1

DR4/DR9 allele	Amino acid residue in DRB1 chain	Odds ratio
DRB1*0406	Glu (Glu) Val	756.6 (20.4:156)
DRB1*0403	Tyr Glu Val	16.0 (4.7:52.2)
DRB1*0407	Tyr Glu Glu	11.0 (0.09:12.0)
DRB1*0201	Asn (Glu) Gly	0.8 (0.39:1.82)

図2

エージングやダイエット用のサプリメントとして新聞広告で良く見かけるが、同様に強い還元作用をもつ、安易にサプリメントを摂取して別の病気が発症するという典型的な例であろう。

20年前に2回目の低血糖に関する全国調査をおこなっているの、3回目調査をセッティング中である。

30歳未満発症1型および2型糖尿病に関する病態および合併症に関する研究

小児から青年期発症の1型および2型糖尿病患者のデータベースは糖尿病センター発足時(1960年代)から作成されていたのであるが、引き続き継続できるようセッティングし充実させてきた。毎年約60人前後の1型および2型糖尿病患者が初診される⁷⁾。

これをもとに糖尿病センターの30歳未満発症1型糖尿病(2006年現在登録数1700強)、30歳未満発症2型糖尿病(2006年現在登録数2300強)の発症機序、科学的なインスリン治療戦略(具体的にはレジメの検討、新しいインスリン製剤の使い勝手、血糖自己測定の有効な使い方)、無自覚性低血糖の病態と予防、合併症発症リスク因子の解析、血管内皮障害の分子生物学的研究および臨床研究と治療、自己管理に対する心理社会的因子の解析と治療(主に糖尿病の発症因子および合併症発症促進因子としての摂食障害の病態解明)を、糖尿病センターのヤンググループの研究として行っている。現在ピアレビューされた150を超える論文があり、特に若年発症2型糖尿病の合併症に関する研究においては、世界のこの方面の研究の先駆けとなった⁸⁾。

日本における小児期発症1型糖尿病の治療は小児科から内科へと移行していくのであるが、糖尿病センターは小児科から内科領域まで一貫して加療する。その間に妊娠希望ならば妊婦グループに、フットケアが必要となればフットケア外来へ、腎臓の問題がメインになれば腎グループが主体となって加療する。眼科は糖尿病センター専門眼科医が常時患者の眼科診察と手術を担当する。このようなチーム医療環境におかれた小児期発症1型糖尿病の予後を、東京慈恵会医科大学代謝内科田嶋尚子教授室との共同研究として報告した⁹⁾。これはいわば糖尿病センターヤンググループの臨床に対する自己評価と外部評価であった。

血管内皮障害の分子生物学的研究は金沢大学大学院医学系研究科血管分子生物学教室山本博教授との共同研究¹⁰⁾であり、摂食障害と糖尿病に関する研究は、九州大学附属病院心療内科教室久保千春教授、滝井正人講師らとのチーム医療ならびに共同研究¹¹⁾である。

若年1型および2型糖尿病の合併症に関する全国調査と心理社会面における全国調査

日本の小児期ないし思春期発症1型糖尿病患者を取り巻く環境の整備は、糖尿病を専門とする医療従事者の役目である。また、日本だけにとどまらず世界の若年糖尿病患者の環境整備に尽力することは我々の使命でもある。

2006年から2007年にかけて世界糖尿病連合(IDF)のUnite for Diabetesキャンペーン事業の一貫であるYouth Diabetes Charter作成委員会のメンバーに選出され、大所高所から世界の若年糖

尿病を考える機会をもつことができたことは幸運であった¹²⁾。

現在、日本糖尿病協会の調査として、日本の若年糖尿病患者の環境調査、医療従事者の彼等に対する心理社会的面に対する意識調査を終えたところである。

小児科と内科の狭間にあつてその実態が明らかでない全国の若年2型糖尿病の合併症に関するコホート前向き調査は2006年から厚生労働省のサポートを得て開始した。これも全国の小児科医および内科医の多大な協力のもとにおこなっている。大人の2型糖尿病のパンデミックな動きとともに、若年者の糖尿病人口の増加、合併症の増加は看過できない状況である。先進国は少子化時代である。きちんとした彼らの環境整備をおこなって、合併症予防をしていかなければならない。

おわりに

6人の恩師と数人のメンターに出会えてここまで来た。この先生方は今も私にはこわい存在である。こわい存在であるがゆえに、多くの共同研究が成功し現在があると思っている。

総合診療に生きがいを見出して進むのもいいだろうが、専門性の高い臨床へのニーズがあるかぎり、それに応えて、そのレベルを高めていくのは医療従事者の使命であろう。

文 献

- 1) Uchigata Y, Yamamoto H, Kawamura A, Okamoto H. Protection by superoxide dismutase, catalase, and poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors against alloxan- and streptozotocin-induced islet DNA strand breaks and against the inhibition of proinsulin synthesis. *J Biol Chem*. 257: 6084-6088, 1982.
- 2) Uchigata Y, Spitalnik SL, Tachiwaki O, Salata KF, Notkins AL. Pancreatic islet cell surface glycoprotein containing Gal β 1-4GlcNAc-R identified by a monoclonal cytotoxic autoantibody. *J Exp Med* 165: 124-139, 1987.
- 3) Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Miyamoto M, Omori Y, Fuji T, Hirata Y. Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *Lancet* 339: 393-394, 1992.
- 4) Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y, Tokunaga K. Worldwide differences in incidence of insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata's disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. *Human Immunology* 61: 154-157, 2000.
- 5) Uchigata Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata Disease) Molecular Mechanisms of Endocrine and Organ Specific Autoimmunity. Einsenbarth G ed. R.G.Landes (Texas) pp133-148, 1999
- 6) Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced autoimmune syndrome *Diab Res Clin Prac* in press
- 7) Uchigata Y, Otani T, Takaike H, Miura J, Osawa M, Tukahara S, Kasahara T, Iwamoto Y. Time-course in clinical features of early-onset Japanese type1 and type 2 diabetes: TWU hospital-base study. *Diab Res Clin Prac* Doi: 10: 1016/j.diabetes. 2008. 06. 021 8/15 online 2008
- 8) Uchigata Y. Long-term outcome of type 2 diabetes in adolescence. Type 2 Diabetes in children and Adolescence (Silink, M, Kida K, Rosenbloom AL. Eds.) Martin Dunitz (London) pp187-208.2003
- 9) Uchigata Y, Asao K, Matsushima M, Sato A, et al. Impact of education and treatment at a Diabetes Center on the mortality and the incidence of end-stage renal disease among patients with type 1 diabetes. *J Diab Compl* 18: 155-159, 2004
- 10) Miura J, Yamamoto Y, Osawa M, Watanabe T, Yonekura H, Uchigata Y, Yamamoto H, Iwamoto Y. Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels are correlated with serum pentosidine and CML in patients with type 1 diabetes. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology*. 27: 253-254, 2007.
- 11) Takii M, Uchigata Y, Tokunaga S, Amemiya N, Kinukawa N, Nozaki T, Iwamoto Y, Kubo C. The duration of severe insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of type 1 diabetic females patients with clinical eating disorders. *Int J of Eating Disorders* 4: 259-264, 2008
- 12) Anstoot H-J, Anderson BJ, Daneman D, Donaghue K, Haufman F, Rea RR, Uchigata Y. The global burden of youth diabetes : Perspectives and Potential A Charter Paper *Pediatric Diabetes* 8(Supple 8): 1-44, 2007

Worldwide distribution of Insulin autoimmune syndrome(Hirata's disease)

In 1997 - 2003

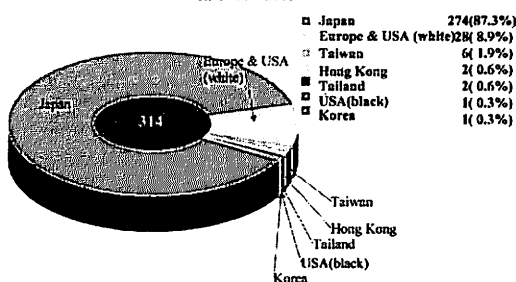


図3